

Journal Scan

Interferon in 'relapsing-remitting' multiple sclerose: een systematisch overzicht

Bron: *Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. Lancet 2003;361:545-52.*

Door: *Dr. E.A.C.M. Sanders, neuroloog, Amphia Ziekenhuis locatie Molengracht, Breda.*

Achtergrond: Alhoewel recombinant interferon- β -1a en -1b goedgekeurd is door verschillende nationale gezondheidsraden voor de behandeling van 'relapsing-remitting' multiple sclerose (MS), bestaan er toch vragen over de werkelijke effectiviteit, voordelen, bijwerkingen en kosten van interferon. Materiaal en methoden: Alle gepubliceerde gerandomiseerde placebogecontroleerde studies van 1993 tot 2002, waarbij patiënten met 'relapsing-remitting' MS met recombinant interferon werden behandeld, zijn met behulp van de 'Cochrane Collaboration' methode bekeken. Het doel van het onderzoek was te beoordelen of er minder klinische exacerbaties en ziekteprogressie optraden bij patiënten die met recombinant interferon behandeld werden, in vergelijking met placebo.

Resultaten: Zeven studies voldeden aan de criteria. In totaal waren de gegevens van 1.215 gerandomiseerde patiënten bekend. De gegevens van 667 patiënten (55%) waren beschikbaar bij vervolgcotroles 1 jaar na aanvang van de studies en van 919 patiënten (76%) 2 jaar na aanvang. Interferon lijkt het aantal exacerbaties te verminderen na 1 jaar behandeling (relatieve risico (RR) 0,73; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,54-0,99). De resultaten na 2 jaar behandeling waren moeilijk te interpreteren doordat veel patiënten zich terugtrokken uit de studie. Ondanks het feit dat er minder exacerbaties (RR 0,81; 95% BI: 0,74-0,89) en ziekteprogressie (RR 0,70; 95% BI: 0,55-0,88) optraden gedurende de eerste 2 behandelingsjaren, waren de resultaten toch niet afdoende na sensitiviteitsanalyses voor exacerbaties (RR 1,11; 95% BI: 0,73-1,68) en ziekteprogressie (RR 1,31; 95% BI: 0,60-2,89). Er was onvoldoende bewijs dat het gebruik van steroïden

en het aantal ziekenhuisopnames ook gereduceerd waren bij patiënten die interferon kregen. Op dezelfde manier konden MRI-gegevens niet-kwantitatief geanalyseerd worden. Bijwerkingen waren veelvoorkomend. Acute toxische bijwerkingen hadden een nadelig effect op de kwaliteit van leven. Conclusie: Het gebruik van recombinant interferon lijkt het aantal exacerbaties bij MS-patiënten enigszins te verminderen gedurende het eerste behandelingsjaar. De klinische effectiviteit van interferon- β na één jaar behandeling is onzeker. Nieuwe studies zouden nodig zijn om de langetermijneffectiviteit en bijwerkingen van interferon te bepalen.

Commentaar:

Het samenvattende overzicht van *Filippini et al.* laat een somber resultaat zien van het uiteindelijke effect van interferon β -1a en -1b (INF- β -1a en -1b) op de langdurige beïnvloeding van het verloop van MS. Het effect van INF- β -1a en -1b zou slechts één jaar aanhouden. De resultaten van het onderzoek van *Filippini et al.* worden beïnvloed door het zwaar laten meewegen van het aantal 'drop-out'-patiënten. Het is niet gezegd dat er bij deze patiënten geen effect van INF- β -1a of -1b te zien is. Het is zeer wel mogelijk dat deze patiënten zijn opgehouden met het gebruik van interferon als gevolg van lokale of systemische bijwerkingen of anderszins. De bevindingen van *Filippini et al.* staan haaks op de resultaten van bijvoorbeeld de PRISMS 4-studie waarbij het effect van INF- β -1a meer wordt naarmate de tijd verstrijkt. Langetermijnstudies in vroege fasen van MS zijn wenselijk, echter placebo gecontroleerde studies bij de overgebleven behandelde patiënten zullen door de diverse medisch-ethische commissies niet meer worden goedgekeurd.

De behandeling van durale sinustrombose

Bron: Soleau SW, Schmidt R, Stevens S, Osborn A, MacDonald JD. Extensive experience with dural sinus thrombosis. *Neurosurgery* 2003;52:534-44.

Door: Dr. M.J.A. Malessy, neurochirurg, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Doel: Durale sinustrombose (DST) is een ongewone oorzaak van een beroerte. De veiligste en meest effectieve therapie voor DST is nog niet overtuigend vastgesteld.

Methoden: Een retrospectieve studie werd uitgevoerd met de gegevens van 31 patiënten die tussen 1992 en 2001 behandeld zijn voor DST op de afdeling Neurochirurgie van de Universiteit van Utah, Salt Lake City, USA. Vier behandelstrategieën werden vastgesteld: 1. medische observatie, 2. systemische anticoagulatie (AC) -therapie met heparine, 3. endovasculaire chemische trombolysen met urokinase of weefselplasminogeenactivator en gelijktijdig systemische AC-therapie, en 4. mechanische endovasculaire trombolysen en gelijktijdig systemische AC-therapie. Voor elke groep werden de complicaties en klinische resultaten vastgesteld.

Resultaten: Patiënten die uitsluitend medisch geobserveerd werden, hadden de slechtste uitkomst; 4 van de 5 patiënten kregen intracraniale hemorrhagische complicaties en slechts 2 van de 5 vertoonden klinische vooruitgang. Patiënten die behandeld werden met systemische AC-therapie met heparine ondervonden geen hemorrhagische complicaties, zelfs in het geval waarbij vóór de behandeling hemorrhagische infarcten aanwezig waren; 75% (6 van de 8 patiënten) vertoonden vooruitgang met alleen AC-therapie. Chemische trombolysen was zeer effectief in het herstellen van de doorgankelijkheid van de sinus (90% van de patiënten), hoewel 30% van de patiënten (3 van de 10) hemorrhagische complicaties vertoonden. Zestig procent van de patiënten (6 van de 10) die chemische trombolysen kreeg, vertoonden klinische vooruitgang. Patiënten die mechanische trombectomie ondergingen, vertoonden een lage mate van hemorrhagische complicaties en de meeste patiënten (88%) vertoonden een goed herstel.

Conclusie: Therapie bij DST wordt gericht op de trombus en dient zonder uitstel aangevallen te worden. De hier beschreven resultaten suggereren

dat ondersteunende medische behandeling van DST, zonder therapie gericht tegen de trombus of het stollingsproces, niet effectief is. Systemische AC-therapie, zelfs in de aanwezigheid van hemorrhagische infarcten, lijkt veilig. Heparine kan veilig worden getitreerd om een partiële trombolysenetijd van 60 tot 70 seconden te verkrijgen. Chemische trombolysen is effectief voor het doorgankelijk maken van getromboseerde sinussen, maar kan hemorrhagische infarcten veroorzaken. De auteurs adviseren momenteel systemische AC-therapie of systemische AC-therapie tezamen met mechanische trombectomie als een veilige, effectieve behandeling voor DST.

Commentaar:

Deze studie betreft één van de grootste series die tot nu toe gepubliceerd is en analyseert de resultaten van vier behandelvormen. Helaas betreft het een retrospectieve studie waarbij de initiële conditie van de patiënt de keuze van behandeling heeft beïnvloed, dus ook de behandelresultaten. Toch komen er enkele nuttige richtlijnen naar voren. Het systemisch toepassen van heparine is relatief veilig en het meest effectief, ook bij de aanwezigheid van hemorrhagische infarcten. Als de patiënt neurologisch achteruitgaat kan óf mechanische endovasculaire trombusverwijdering óf endovasculaire trombolysen met urokinase worden toegevoegd. Het is niet duidelijk welke van deze twee additieve therapieën de beste is. Endovasculaire trombolysen zou gecontraïndiceerd zijn in de aanwezigheid van hemorrhagische infarcten. Het wachten is op een prospectief gerandomiseerde studie.

Karakteristieken van hoofdpijn ten gevolge van overmatig medicijngebruik volgend op overmatig gebruik van verschillende medicijnen voor acute hoofdpijn

Bron: Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener HC. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 2002;59:1011-4.

Door: M.A.M. Bomhof, neuroloog, Amphibia Ziekenhuis locatie Molengracht, Breda.

Doel: Het onderzoeken van de farmacologische karakteristieken, zoals de gemiddelde kritische tijd tot het begin van hoofdpijn (MCDO) ten gevolge van overmatig medicijngebruik (MOH), de gemiddelde kritische maandelijkse ingenomen hoeveelheden medicijnen (MCMIF), en zowel de gemiddelde kritische maandelijkse doseringen (MCMD) als de specifieke klinische karakteristieken van MOH na overmatig gebruik van verschillende medicijnen voor acute hoofdpijn, met de nadruk op de nieuwe, goedgekeurde triptanen.

Methoden: In een prospectieve studie werd bij 98 patiënten met MOH volgens de richtlijnen van de 'International Headache Society' (IHS), de toediening van medicijnen gestandaardiseerd gestaakt. Patiëntendagboeken en gestructureerde interviews werden gebruikt voor de berekening van de MCDO, MCMIF en MCMD voor elke medicijngroep.

Resultaten: De MCDO was het kortst voor triptanen (1,7 jaar), langer voor ergotaminen (2,7 jaar) en het langst voor analgetica (4,8 jaar). De MCMIF was het laagst voor triptanen (18 enkele doses per maand), hoger voor ergotaminen (37) en het hoogst voor analgetica (114). Hoewel patiënten die ergotaminen en analgetica overmatig innamen dagelijks een spanningsachtige hoofdpijn beschreven, beschreven de patiënten met triptan geïnduceerde MOH meer een (dagelijkse) migraine-achtige hoofdpijn of een toename in de hoofdpijnfrequentie.

Conclusie: Overmatig gebruik van triptanen leidt tot een snellere MOH en met lagere doseringen in vergelijking met het gebruik van ergotaminen en analgetica. Klinische karakteristieken van MOH hangen af van het type medicijn voor hoofdpijn dat in overmaat is ingenomen. Farmacologische en klinische karakteristieken van triptan geïnduceerde MOH vragen om een herziening van de huidige IHS-classificatie.

Commentaar:

“Will a triptan a day keep the headache away?” Dit lijkt een goed aansprekend motto. Sinds 12 jaar zijn er voor de behandeling van migraine triptanen op de markt. Toen het sumatriptan begin jaren 90 van de vorige eeuw op de markt kwam, was dit een doorbraak in de behandeling van de migraine-aanval. Inmiddels hebben de triptanen een duidelijke plaats verworven, zowel in de dagelijkse prescriptie alsook in de richtlijnen van de neurologen en de huisartsen. Door de goede werking met relatief weinig bijwerkingen neigen patiënten ertoe steeds makkelijker een triptan in te nemen bij het (vermeend) optreden van hoofdpijn. Daarnaast zijn er ook biologische factoren die ertoe leiden dat patiënten steeds frequenter triptanen gaan gebruiken. Het kostte tijd voordat de triptan afhankelijke hoofdpijn zich ontwikkelde en voordat deze herkend werd. De laatste tijd zijn er echter een aantal overzichtsartikelen verschenen, waaruit blijkt dat deze vorm van chronische dagelijkse hoofdpijn waarschijnlijk al kan ontstaan bij een gebruik van 10 triptantoedieningen per maand. Recentelijk publiceerden Limmroth *et al.* hun onderzoek bij 98 patiënten die voldeden aan de IHS-criteria van geneesmiddelen afhankelijke hoofdpijn en die minimaal 10 keer per maand medicatie gebruikten. Andere oorzaken van hoofdpijn werden uitgesloten en de patiënten moesten na het staken van de medicatie volledig klachtenvrij worden. Van de 98 patiënten bleken er 38 triptanen te misbruiken. Er bleken duidelijke verschillen tussen de triptanmisbruikers enerzijds en de ergotamine- en andere analgeticagebruikers anderzijds. De tijd tussen het misbruik van medicatie en het ontstaan van medicatie afhankelijke hoofdpijn bleek bij triptangebruik het kortst. Tevens bleek dat er zich een meer dagelijkse migraine-achtige hoofdpijn ontwikkelde en bleek dat het onttrekken van triptanen makkelijker en korter was vergeleken met de tweede groep. De auteurs concluderen dat er een triptan specifieke vorm van medicatie afhankelijke hoofdpijn bestaat. In dezelfde aflevering van 'Neurology' schrijven Silberstein en Welch een uitgebreid overzichtsartikel dat eveneens waarschuwt voor het té frequent gebruik van triptanen en ingaat op de nieuwe IHS-criteria voor medicatie afhankelijke hoofdpijn.